 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.11.17 J South Med Univ, 2015, 35(11): 1606-1609

临床研究

血清1,5-脱水葡萄糖醇可反映暴发性1型糖尿病患者的血糖急性变化

葛金莲[1],徐大成[1],彭友帆[1],张明琛[2],曹文艳[1]
新疆医科大学第一附属医院[1]医学检验中心,[2]内分泌科,新疆 乌鲁木齐 830054

摘要:目的 本文探讨1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)是否可以作为暴发性1型糖尿病(FT1DM)的血清学指标。**方法** 纳入15例初诊为FT1DM患者和73例2型糖尿病(T2DM)患者,检测两组的血清生物化学、糖化血红蛋白(Glycosylatedhemoglobin Alc, HbAlc)以及血清1,5-AG等指标。**结果** FT1DM组与T2DM组的基本资料比较结果显示,空腹血糖(FBG)、果糖胺 (FMN)、肌酐(Cr)、尿素(Urea)、HbAlc以及血清1,5-AG存在统计学差异,$P<0.05$。在FT1DM患者中,血清1,5-AG水平与FBG($r=-0.646$, $P=0.032$)和FMN($r=-0.680$, $P=0.021$)呈负相关。在T2DM患者中,血清1,5-AG与FBG、FMN以及HbAlc水平呈负相关($r=-0.407$, $P=0.001$;$r=-0.314$, $P=0.01$, $r=-0.576$, $P<0.01$)。受试者ROC曲线分析显示:血清1,5-AG曲线下面积为0.804,Cutoff值为67.95,灵敏度和特异度分别为:82.9%和60%。**结论** 血清1,5-AG可以反映FT1DM患者的急性血糖变化,结合患者的临床特点和其他相关指标有利于迅速的鉴别诊断FT1DM,减少FT1DM患者的死亡率。

关键字:1,5-脱水葡萄糖醇;暴发性1型糖尿病;果糖胺;糖化血红蛋白

Serum 1, 5-anhydroglucose alcohol: a serum indicator for estimating acute blood sugar fluctuation in patients with fulminant type 1 diabetes

GE Jinlian[1], XU Dacheng[1], PENG Youfan[1], Zhang Mingchen[2], CAO Wenyan[1]
[1]Laboratory Diagnostic Center, [2]Department Endocrinology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective To test the feasibility of using 1,5-anhydroglucose alcohol (1,5-AG) as a diagnostic indicator of fulminant type 1 diabetes (FT1DM). **Methods** Fifteen patients with newly diagnosed FT1DM and 52 with type 2 diabetes (T2DM) were examined for serum biochemistry, glycosylated hemoglobin (HbAlc), and serum 1, 5-AG level. **Results** The patients with FT1DM and T2DM showed significantly different fasting levels of blood glucose (FBG), fructosamine (FMN), creatinine (Cr), urea, HbAlc and serum 1,5-AG ($P<0.05$). In FT1DM patients, serum 1,5-AG was found to inversely correlate with FBG ($r=-0.646$, $P=0.032$) and FMN ($r=-0.680$, $P=0.021$), and in T2DM patients, serum 1,5-AG was inversely correlated with FBG ($r=-0.407$, $P=0.001$), FMN ($r=-0.314$, $P=0.01$) and HbAlc ($r=-0.576$, $P<0.01$). Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis showed an area under the curve of serum 1,5-AG of 0.804 with a cutoff value of 67.95, a sensitivity of 82.9% and a specificity of 60% for FT1DM diagnosis. **Conclusion** Serum 1, 5-AG can reflect acute blood glucose fluctuation in FT1DM patients and is useful for differential diagnosis of FT1DM when combined with evaluations of the clinical characteristics of the patients and other related indicators.

Key words: serum 1,5-anhydroglucitol; fulminant type 1 diabetes; fructosamine; glycosylated hemoglobin

糖尿病作为一种代谢性疾病,可分为1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM),其中暴发性1型糖尿病(FT1DM)是一种新型的糖尿病,发病率低,好发于年轻人群,主要的临床特点是伴有急性的β细胞损伤并且倾向于酮症酸中毒,并不出现糖尿病相关抗体,比如谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛素瘤相关抗体等[1]。目前,实验室医学在糖尿病的防治和诊断扮演了重要的角色,糖化血红蛋白(HbAlc)、果糖胺 (FMN)以及血糖作为诊断糖尿病和监控血糖控制水平的主要血清学指标。1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)也称1-脱氧葡萄糖,具有和葡萄糖类似的化学结构,最近,血清1,5-AG作为监测T2DM患者血糖水平的新指标,其在血糖上升时迅速下降[2],然而,血清1,5-AG是否能监测FT1DM患者血糖的急性变化,作为FT1DM的诊断指标,这方面的研究甚少,因此,本文着重探讨血清1,5-AG与FT1DM的关系。

收稿日期:2015-03-12
基金项目:新疆维吾尔自治区科学自然基金(2012211A067)
作者简介:葛金莲,主管技师,E-mail: 3078325981@qq.com
通信作者:曹文艳,硕士研究生,副主任医师,E-mail: 3078325981@qq.com

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2012~2014年在新疆医科大学第一附属医院

初诊为FT1DM病患者15例，男7例，女8例，年龄34.93±4.62岁，初诊为T2DM患者73例，男36例，女37例，年龄56.68±12.30岁。F1DM的诊断标准[3]：(1)高血糖症状1周内出现酮症或酮症酸中毒；(2)血清空腹C肽<0.1 nmoL/L和餐后2 h C肽<0.17 nmol/L；(3)初诊首次血糖>16 mmol/L且HbAlc<8.5%。以上3条需同时符合方可诊断为FT1DM。T2DM诊断符合美国2010年美国糖尿病协会标准[4]。本次研究的排除标准：血液性疾病，比如贫血、服用降糖药物史患者、恶性肿瘤性疾病患者、T2DM伴肾功能损伤患者、严重的心脑血管疾病患者、伴有其他内分泌系统疾病患者、自身免疫性疾病、严重感染、妊娠妇女以及精神性疾病的患者。本次研究经过新疆医科大学第一临床医学院伦理委员会审核批准，并且获得每位参与者的知情同意。

1.2 标本采集和处理

所纳入的患者空腹抽取静脉血分别3~5 mL于生化血清管(无抗凝剂)和EDTA-Na抗凝管，EDTA-Na抗凝全血颠倒混匀后立即行糖化血红蛋白(HbAlc)检测，生化血清管于3000 r/min离心10 min，分离血清后−80 ℃分装保存备用，使用时一并在室温下解冻，并确保样品均匀地充分解冻。

1.3 主演仪器与试剂

KDC-1044低速离心机，−80 ℃冷冻冰箱(中科美菱)，日立7600全自动生化分析仪及1,5-AG检测试剂盒(浙江夸克生物科技有限公司)，HLC-732 G7全自动HbAIc分析仪及HbAIc试剂(TOSOH)，罗氏2000全自动析仪及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒、葡糖糖(G-6P)试剂盒、果糖胺(FMN)试剂盒、肌酐(Cr)、尿素(Urea)试剂盒均购至德国罗氏诊断试剂公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析。正态性检验采用Shapiro-Wilk检验，计量资料采用均数±标准差表示，计量资料比较采用两独立样本t检验，非正态分布计量资料比较采用mann-whitney U检验，计数资料的比较采用χ^2检验。相关性分析采用偏相关分析。应用ROC曲线评相关血清学指标的诊断价值，P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料的比较

FT1DM组和T2DM组基本资料的比较结果显示，FT1DM患者的血清1,5-AG水平显著低于T2DM患者，P<0.01。同时，年龄、Cr、Urea、RBG、FMN、HbAlc及FMN/ HbAlc存在统计学差异，P<0.05。性别、HDL-C、LDL-C以及LDL-C无统计学意义(表1，P>0.05)。

表1 FT1DM组与T2DM组的临床基本信息

Tab.1 Baseline clinical data of FT1DM patients and T2DM patients

Indicator	FT1DM patients (n=15)	T2DM patients(n=73)	P
Gender(male/female)	7/8	36/37	0.852
Age(years)	34.93±4.62	56.68±12.30	<0.01
Disease duration (Day)	7.12±0.13	-	-
HDL-C (mmol /L)	1.13±0.17	1.06±0.39	0.251
LDL-C(mmol/L)	2.90±0.75	3.04±0.77	0.507
Cr(μmol/L)	180.71±46.34	63.10±12.13	<0.01
Urea(mmol/L)	15.75±4.49	5.55±1.95	<0.01
FBG(mmol/L)	43.39±8.68	8.55±4.09	<0.01
FMN(mmol/L)	4.0±0.46	3.32±0.83	<0.01
HbAlc(%)	6.15±0.61	7.88±2.55	<0.01
1,5-AG(μmol/L)	62.95±21.20	106.28±51.48	0.002

2.2 相关性分析结果

控制性别、年龄、Cr以及Urea因素，1,5-AG与相关血清学指标的偏相关分析结果显示，在FT1DM患者中，血清1,5-AG水平与RBG(r=-0.646，P=0.032)和FMN(r=-0.680，P=0.021)呈负相关。在T2DM患者中，血清1,5-AG与FBG、FMN以及HbAlc水平呈负相关(r=-0.407，P=0.001；r=-0.314，P=0.01，r=-0.576，P<0.01，图1，表2)。

2.3 血清学标志的诊断性能评价

根据上述分析结果显示，血清1,5-AG、HbAlc以及FMN可能作为诊断FT1DM患者的血清学标记物，进一步应用受试者工作特征(ROC)曲线分析显示：血清1,5-AG曲线下面积(AUC)为0.804，Cutoff值为67.95，灵敏度和特异度分别为：82.9%和60%(表3)。

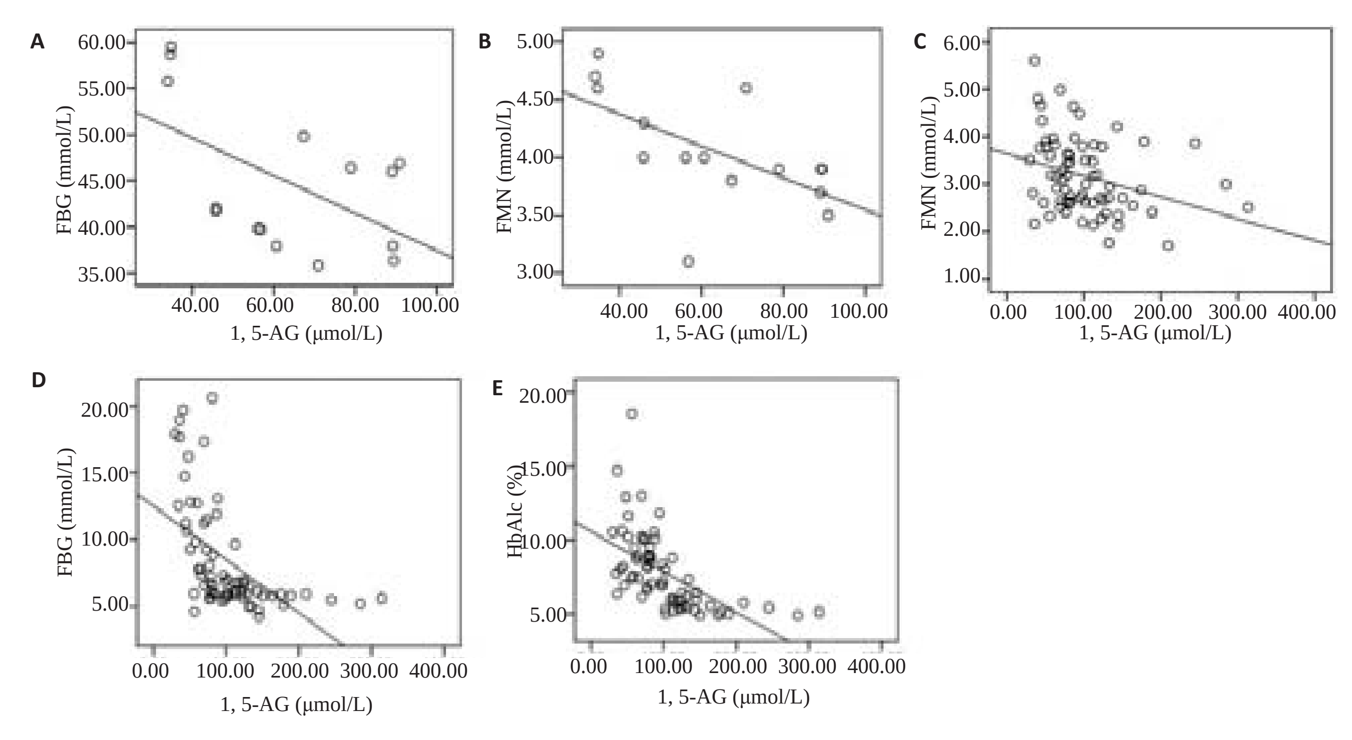


图1 血清1,5-AG与相关血清学指标的散点图

Fig.1 Scatter plot for correlation analysis of serum 1,5-AG with FBG (*A*) and FMN (*B*) in patients with FT1DM and of serum 1,5-AG with FBG (*C*), FMN (*D*), and HbAlc (*E*) in T2DM patients.

表2 血清1,5-AG与相关血清学指标的偏相关分析结果

Tab.2 Partial correlation analysis of serum 1, 5-AG with related serum indexes

Correlation coefficient	FT1DM			T2DM		
	FMN(mmol/L)	RBG(mmol/L)	HbAlc(%)	FMN(mmol/L)	RBG(mmol/L)	HbAlc(%)
1,5-AG(μmol/L)	-0.680*	-0.646*	-0.269	-0.314*	-0.407*	-0.576*
FMN(mmol/L)	-	0.752*	0.266	-	0.438*	0.560*
RBG(mmol/L)	-	-	-0.274	-	-	0.461*

*$P<0.05$.

表3 相关血清学指标诊断FT1DM的诊断价值

Tab.3 Diagnostic value of HbA1c, FMN, and 1,5-AG in FT1DM

Parameters	AUC	Sensitivity	Specificity	95% CI	Cutoff value
HbAlc(%)	0.717	73.6%	46.7%	0.613-0.820	5.95
FMN(mmol/L)	0.767	86.7%	67.1%	0.665-0.870	3.74
1,5-AG(μmol/L)	0.804	82.9%	60.0%	0.691-0.917	67.95

3 讨论

目前,FT1DM在我国发病率低,且患者起病前无糖尿病史,就诊时可有消化系统或心血管系统表现,很容易被误诊[5],因此,在临床上,对于FT1DM的及时诊断显得尤为重要,HbAlc和FMN虽然在T2DM患者血糖监测上扮演了重要的角色,但由于红细胞寿命以及白蛋白的半衰期分别为120 d和14 d左右,因此,HbAlc和FMN一般反映糖尿病患者血糖2~3个月和2~3周的血糖控制情况[6].最近有研究表明,血清1,5-AG与T2DM密切相关,可以作为判断T2DM患者血管并发症的有效指标[7],同时,血清1,5-AG与T2DM患者并发视网膜病变存在密切的联系[8-9],并且,有研究证实,血清1,5-AG可以用于T2DM的诊断[10],在T2DM患者中,血清1,5-AG水平与颈部动脉粥样硬化斑块的厚度明显相关[11]。然而,血清1,5-AG与FT1DM的关系罕见报道。本次研究显示,血清1,5-AG在F1TDM患者中水平明显低于T2DM患者,且与FBG和FMN水平呈负相关,而HbAlc的变化却不明显,显然,血清1,5-AG可能有利于监测

FT1DM患者的血糖的快速变化,反映FT1DM患者血糖水平。

当FT1DM患者的血糖水平过高,葡萄糖浓度超过肾糖阈的范围,过高的尿糖将抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白的活性,从而抑制1,5-AG的重吸收,减少血清1,5-AG水平。相反,当血糖控制稳定且尿糖减少时,肾小管将重吸收大部分的1,5-AG[12-13],然而,HbAlc作为糖基化终末代谢产物,受红细胞寿命的影响,其并不能反映出血糖的快速的变化,尤其对于FT1DM患者,本次研究FT1DM患者的HbAlc接近于正常水平。早期Yamanouchi等[14]研究结果也证实了这点,血清1,5-AG水平在血糖控制较差的T2DM患者中的变化快于HbAlc,而且,血清1,5-AG在反映外周血糖水平上比HbAlc更加准确。在本次研究中,在T2DM患者中,血清1,5-AG与HbAlc、血糖以及FMN呈正相关,与孙杰等[15]报道相符,而在FT1DM患者中,HbAlc没有明显的变化,血清1,5-AG仅与血糖和FMN相关,与HbAlc并没有相关性,并且,FT1DM患者的血清1,5-AG水平与T2DM患者相比,血清1,5-AG水平在FT1DM患者中显著减低,证实血清1,5-AG在反映血糖的急性波动方面优于HbAlc,尤其对于FT1DM患者。

由于白蛋白的半衰期较红细胞短,FMN通常反映糖尿病患者2~3周的血糖控制情况,据肴邵琴等[16]报道,FMN可反映过去2周T2DM患者血糖情况,其评价监控、评价血糖水平有效而且迅速。同时,Koga等[17]研究表明FMN可以有效监测FT1DM和T2DM患者的血糖变化,FMN/HbAlc诊断FT1DM具有较好的敏感度和特异度。本次研究表明,在FT1DM患者中,血清1,5-AG水平与FMN呈负相关,相对于T2DM患者,血清1,5-AG水平F1TDM患者中显著下降,而FMN升高,提示血清1,5-AG和FMN可能作为反映FT1DM血糖急性波动的血清学指标,比较血清1,5-AG与FMN对FT1DM的诊断价值,血清1,5-AG的曲线下面积为0.804,略高于FMN。显然,血清1,5-AG诊断FT1DM可能优于FMN,由于FT1DM发病率低,但考虑到本次研究样本有限,血清1,5-AG对FT1DM的诊断价值有待扩大样本量进一步研究。

然而,本次研究作为一项横断面的研究,没有进行血清1,5-AG在FT1DM治疗前后的动态观察。在临床上,FT1DM发病凶险,死亡率高,且FT1DM和T2DM诊断不易鉴别,虽然目前多种血清学指标有利于诊断FT1DM。但本次研究提示,血清1,5-AG可以作为反映FT1DM患者血糖急性波动的血清学指标,结合患者的临床特点和其他相关指标有利于迅速的鉴别诊断FT1DM,减少FT1DM患者的死亡率。

参考文献:

[1] Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan[J]. Diabetes Care, 2003, 26 (8): 2345-52.

[2] 吴东红, 李晓阳, 陈 非, 等. 糖尿病病情控制指标血清1,5-脱水山梨醇的临床研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(3): 184, 173.

[3] Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Fulminant type 1 Diabetologia, diabetes: a nativ nwidervey in Japan[J]. Diabetes Care, 2003, 26(5): 2345-52.

[4] Beard HA, Alghatrif M, Samper-Ternent R, et al. American diabetes association. standards of medical care in diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): S11-61.

[5] Chiou CC, Chung WH, Hung SI, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(2 Suppl): S14-7.

[6] 张 颖, 于永光. 血清1,5-脱水葡糖苷浓度变化与糖尿病酮症酸中毒监测的研究[J]. 中国急救医学, 2008, 28(7): 643-4.

[7] 邓子玄, 周 健, 贾伟平. 1,5-脱水葡萄糖醇的临床应用及研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 4(11): 238-40.

[8] 彭友帆, 张 琼, 曹 玲, 等. 2型糖尿病视网膜病变的风险评估:基于血清1,5-脱水葡萄糖醇的研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 498-501.

[9] 彭友帆, 张 琼, 刘 洋, 等. 血清1,5-脱水葡萄糖醇——新疆地区2型糖尿病视网膜病变的危险因素[J]. 上海医学, 2015, 4(4): 323-6.

[10] 张众志, 张红梅, 张 静. 1,5-脱水葡萄糖醇、果糖胺和糖化血红蛋白在糖尿病诊断中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 38-40.

[11] 石春晖, 王 尧. 2型糖尿病患者糖化血红蛋白,1,5-脱水葡萄糖醇与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 糖尿病新世界, 2015(10): 229-31.

[12] Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body[J]. Am J Physiol, 1992, 263(2 Pt 1): E268-73.

[13] Yamanouchi T, Akanuma H, Nakamura T, et al. Reduction of plasma 1,5-anhydroglucitol (1-deoxyglucose) concentration in diabetic patients[J]. Diabetologia, 1988, 31(1): 41-5.

[14] Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control [J]. Lancet, 1996, 347(914): 1514-8.

[15] 孙 杰, 窦京涛, 杨国庆, 等. 1,5一脱水葡萄糖醇:可能是更好反映短期血糖控制水平的标志[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(4): 212-5.

[16] 肴邵琴, 邓 君, 传 良. 探讨2型糖尿病患者GSP和FFA的临床意义[J]. 四川医学, 2002, 23(3): 890-2.

[17] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Serum glycated albumin to hemoglobin A1C ratio is a suitable index for diagnosis of fulminant type 1 diabetes mellitus[J]. Ann Clin Biochem, 2010(47): 313-7.

(编辑:孙昌朋)